

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

AM

**PRODUCTION OF EYE DROP CONTAINING KETOTIFEN FUMARATE**

Patent Number: JP62277323  
Publication date: 1987-12-02  
Inventor(s): KURASAWA TOKIO; others: 01  
Applicant(s):: SANKYO CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP62277323  
Application Number: JP19860187991 19860811  
Priority Number(s):  
IPC Classification: A61K31/445 ; A61K9/08  
EC Classification:  
Equivalents:

**Abstract**

**PURPOSE:** To obtain the titled eye drop, by using ketotifen fumarate and a specific isotonic agent.  
**CONSTITUTION:** An eye drop obtained by dissolving ketotifen fumarate as an active ingredient and a polyhydric alcohol, e.g. alcohol having  $\geq 2$  OH groups such as glycerol, propylene glycol, etc., monosaccharide such as D-erythrose, etc., disaccharide such as lactose, etc., trisaccharide such as raffinose, etc., tetrasaccharide such as stachyose, etc., sugaralcohol such as D-mannitol, etc., and, as necessary, together with a preservative, e.g. benzalkonium chloride, etc., in water. The resultant solution is adjusted to a suitable pH by adding a base, etc. NaOH, etc., aseptically filtered and dispensed into germ-free containers to afford the aimed eye drop.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-277323**

(43)Date of publication of application : **02.12.1987**

(51)Int. Cl.

**A61K 31/445**

**A61K 9/08**

(21)Application number : **61-187991**

(71)Applicant : **SANKYO CO LTD**

(22)Date of filing : **11.08.1986**

(72)Inventor : **KURASAWA TOKIO  
UEDA SHOGO**

(30)Priority

Priority number : **361 3447** Priority date : **19.02.1986** Priority country : **JP**

### (54) **PRODUCTION OF EYE DROP CONTAINING KETOTIFEN FUMARATE**

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled eye drop, by using ketotifen fumarate and a specific isotonic agent.

CONSTITUTION: An eye drop obtained by dissolving ketotifen fumarate as an active ingredient and a polyhydric alcohol, e.g. alcohol having >2 OH groups such as glycerol, propylene glycol, etc., monosaccharide such as D-erythrose, etc., disaccharide such as lactose, etc., trisaccharide such as raffinose, etc., tetrasaccharide such as stachyose, etc., sugaralcohol such as D-mannitol, etc., and, as necessary, together with a preservative, e.g. benzalkonium chloride, etc., in water. The resultant solution is adjusted to a suitable pH by adding a base, etc. NaOH, etc., aseptically filtered and dispensed into germ-free containers to afford the aimed eye drop.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-277323

⑪ Int.Cl.

A 61 K 31/445  
9/08

識別記号

A B L

庁内整理番号

7252-4C  
V-6742-4C

⑬ 公開

昭和62年(1987)12月2日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 フマル酸ケトチフエン含有点眼液の製法

⑮ 特 願 昭61-187991

⑯ 出 願 昭61(1986)8月11日

優先権主張 ⑰ 昭61(1986)2月19日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭61-34476

⑳ 発 明 者 倉 沢 都 喜 雄 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

㉑ 発 明 者 上 田 省 吾 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

㉒ 出 願 人 三 共 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

㉓ 代 理 人 弁 理 士 櫻 出 庄 治

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

フマル酸ケトチフエン含有点眼液の製法

## 2. 特許請求の範囲

等張化剤として多価アルコール類を使用することを特徴とするフマル酸ケトチフエン含有点眼液の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔発明の目的〕

本発明は点眼液の製造に関する。

一般に、点眼液として具備すべき最も重要な点は、点眼液が涙液と同程度に等張であることである。そして、点眼液を等張化するために、通常は塩化ナトリウム等の電解質が使用されている。

ところで、フマル酸ケトチフエンは経口薬品用であるが、点眼液としても有用なことが報告されている(三國ら、創製薬学、10巻、1号、171～175頁、1984年)。

しかしながら、フマル酸ケトチフエンはそれ

単独では点眼液として不適であり、等張化剤を必要とする。しかるに等張化剤として通常使用されている電解質を使用すると経時安定性が著しく損なわれることが判明した。

そこで、本発明者らはこの欠点を改良すべく、鋭意研究した結果、フマル酸ケトチフエン含有の安定な点眼液の製造を見出して本発明を完成した。

## 〔発明の構成〕

本発明は、等張化剤として多価アルコール類を使用することからなる、フマル酸ケトチフエン含有点眼液の製造に関する。

本発明に使用される多価アルコール類としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、ペンタエリトリール、ポリエチレングリコールなどの二以上の水酸基を有するアルコール類の他に更に、D-エリトロース、D-リボース、D-キシロース、D-グルコース、D-マンノース、D-フルクトース、L-ラムノースのような単糖類、スク

## 特開昭62-277323(2)

ロース、マルトース、ラクトース等の二糖類、ラフィノース等の三糖類、スタキオース等の四糖類のような少糖類からなる糖類、エリトリール、キシリトリール、D-マンニトリールのような糖アルコール類をあげることができる。

多価アルコール類の添加量は、硬化に必要な量であり、使用される多価アルコールの種類により異なる。

本発明においては、常法に従い塩化ベンザルコニウムのような防腐剤を適宜使用することができる。

本発明の点眼液は常法により製造される。例えばフマル酸ケトチフエン、多価アルコール類および必要に応じて防腐剤を水に溶解する。得られた溶液に例えば水酸化ナトリウムのような塩基を加えて好適なpHに調整した後、無菌ろ過し、無菌容器に小分することによって得られる。

## 〔発明の効果〕

次に実施例をあげて本発明を更に詳細に説明

実施例1において、D-マンニトリール50gの代わりにポリエチレングリコール200の50gを用いて、以下同様に実施した。

## 実施例2

実施例1において、D-マンニトリール50gの代わりにポリエチレングリコール400の100gを用いて、以下同様に実施した。

## 比較例1

実施例1において、マンニトリール50gの代わりに塩化ナトリウム10gを用いて、以下同様に実施した。

## 比較例2～5

種々の電解質を用いて、比較例1と同様に実施した。

比較例番号	電 解 質	添加量(g/1000ml)
2	塩化カリウム	10
3	硫酸ナトリウム	20
4	硫酸アンモニウム	20
5	硝酸ナトリウム	20
6	塩化アンモニウム	20

する。

## 実施例1

フマル酸ケトチフエン1.0g、塩化ベンザルコニウム0.1gおよびマンニトリール50gを注射用蒸留水約800mlに溶解した。次いで水酸化ナトリウムを適量加えてpHを5.0に調整した後、全量が1000mlとなるように注射用蒸留水を加えた。

## 実施例2

実施例1において、マンニトリール50gの代わりにブドウ糖50gを用いて、以下同様に実施した。

## 実施例3

実施例1において、D-マンニトリール50gの代わりにグリセリン25gを用いて、以下同様に実施した。

## 実施例4

実施例1において、D-マンニトリール50gの代わりにプロピレングリコール25gを用いて、以下同様に実施した。

## 実施例5

## 試験例

実施例1乃至5、比較例1乃至5で得られた点眼液を2mlサンプルに充填した後、100℃で8時間後および16時間後のpH変化を測定した。

結果を表1に示す。

表1から明らかな如く、多価アルコール類を添加した場合は、電解質を添加した場合に比べてフマル酸ケトチフエンは安定であった。

特開昭62-277323(3)

表 1

	フマル酸ケトテフエンの含量%		
	100℃		
	0 時間	6 時間	16 時間
実施例 1	100	88	86
2	✓	93	84
3	✓	90	87
4	✓	88	80
5	✓	85	78
6	-	84	80
比較例 1	✓	50	39
2	✓	59	46
3	✓	83	76
4	-	77	72
5	✓	64	57
6	✓	45	29

特許出願人 三 井 株 式 会 社  
代 理 人 弁 理 士 藤 田 庄 治